

結果

ステロイド投与前後の喀痰分析

ステロイド投与前において、喀痰1g中の総細胞数は健常人と比較すると肺気腫患者で有意に増加しており、その分画において好中球および好酸球数とその比率は有意に高値を示した (Table 2)。上清成分において、ECP, immunoreactive NE- α 1-PI complex, IL-8の濃度および各々をalbuminで補正した値は健常人に比し、有意に

上昇していた。albuminは増加傾向にあったが有意ではなかった。肺気腫患者において、ステロイド投与後では増加を示した喀痰中の好酸球数および比率は有意に減少を示したが、好中球数および比率には有意な変動は示さなかった (Table 3)。また、ステロイド投与前に上昇を示した喀痰上清中のECPおよびECP/albuminレベルはステロイド投与にて有意な減少を示したが、immunoreactive NE- α 1-PI complex, IL-8の濃度および各々をalbuminで補正した値は有意な低下を示さなかった。

Table 2. Total and differential cell counts and concentrations of ECP, immunoreactive NE- α 1-PI complex, and IL-8 in induced sputum from patients with emphysema and healthy subjects.*

	Emphysema (n = 24)	Healthy Subjects (n = 9)
Total cell, $\times 10^5$ cells/g	16.8 \pm 3.6**	5.2 \pm 1.5
Macrophages, %	7.7 \pm 1.4**	62.3 \pm 9.6
Lymphocytes, %	5.8 \pm 0.8	6.7 \pm 1.5
Neutrophils, %	79.8 \pm 2.6**	30.8 \pm 8.3
Eosinophils, %	6.6 \pm 2.0**	0.04 \pm 0.02
Albumin, mg/L	288.4 \pm 74.5	143.9 \pm 40.7
ECP, μ g/L	1292.1 \pm 365.6**	18.4 \pm 2.2
ECP/Alb, $\times 10^{-3}$	5.42 \pm 1.63**	0.22 \pm 0.05
NE- α 1-PI, μ g/L	1817.1 \pm 398.1**	453.7 \pm 157.0
NE- α 1-PI/Alb, $\times 10^{-3}$	9.01 \pm 1.22**	3.46 \pm 0.67
IL-8, μ g/L	13.09 \pm 3.02**	1.59 \pm 0.47
IL-8/Alb, $\times 10^{-6}$	53.18 \pm 8.92**	11.98 \pm 1.34

* Results are mean \pm SEM.

Table 3. Total and differential cell counts and concentrations of ECP, immunoreactive NE- α 1-PI complex, and IL-8 in induced-sputum from patients with emphysema (n = 19) at baseline and at the end of the prednisolone-treatment period.*

	Baseline	End of Treatment
Total cell, $\times 10^5$ cells/g	15.7 \pm 3.9	12.4 \pm 4.6
Macrophages, %	8.1 \pm 1.6	13.5 \pm 2.4
Lymphocytes, %	5.8 \pm 0.9	5.5 \pm 0.9
Neutrophils, %	79.9 \pm 2.8	80.0 \pm 2.9
Eosinophils, %	6.1 \pm 2.3	1.0 \pm 0.2*
Albumin, mg/L	286.3 \pm 91.9	229.0 \pm 101.4
ECP, μ g/L	1296.4 \pm 428.5	639.3 \pm 339.2*
ECP/Alb, $\times 10^{-3}$	5.95 \pm 2.04	2.05 \pm 0.36*
NE- α 1-PI, μ g/L	1564.4 \pm 280.3	958.4 \pm 234.1
NE- α 1-PI/Alb, $\times 10^{-3}$	9.56 \pm 1.45	12.83 \pm 2.64
IL-8, μ g/L	10.29 \pm 2.39	9.47 \pm 2.96
IL-8/Alb, $\times 10^{-6}$	47.31 \pm 9.08	70.65 \pm 17.81

* Results are mean \pm SEM.

ステロイド投与によるFEV₁の反応と気道炎症との関係

ステロイド投与に対するFEV₁上昇の程度は様々であるが、全体では有意な上昇を示した (Fig. 1)。12名においてFEV₁はステロイド投与前値に対して12%以上の上昇を示し、内5名でFEV₁の200ml以上の増加を認めた。8名においてはFEV₁の上昇は認めなかった。このステロイド投与によるFEV₁の上昇率とステロイド投与前の喀痰中の細胞分画および上清成分との関係を見ると、唯一喀痰中の好酸球比率との間に有意な正の相関がみられ、好酸球比率の高い患者ほど、ステロイド投与に反応して閉塞性障害の改善が認められた (Fig. 2)。また、ECP、ECP/albuminとの間には有意な相関は認められなかったが、ステロイド投与にてFEV₁の12%以上の上昇がみられた患者を responder、それ以外を non-responder とした場合、non-responder では投与前で好酸球数およびECP/albumin は responder と比較して低値であり、ステロイド投与にて non-responder では好酸球比率およびECP/albumin は有意な変化を示さなかったのに対して、responder では共に有意な減少を示した (Fig. 3)。

考案

COPD患者の気道では好酸球数と相関して活性化好酸球から遊離されるECPやeosinophil peroxidaseの濃度が上昇することが報告されている⁷⁻⁹。今回、症状安定

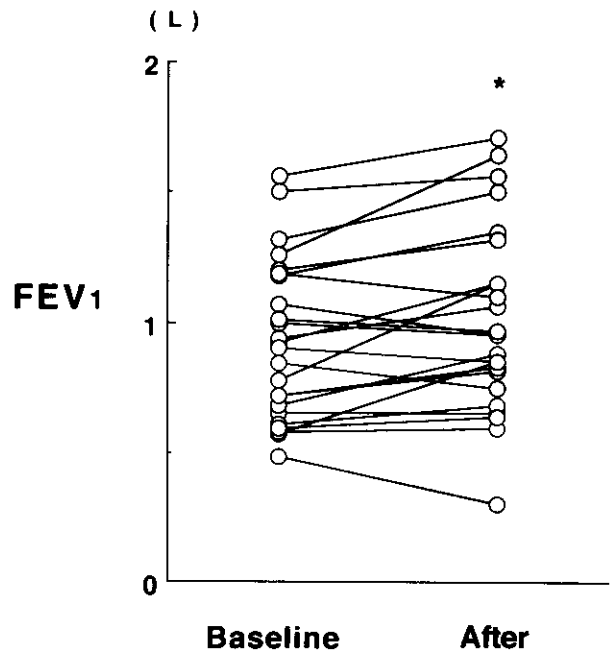


Figure 1. Individual FEV₁ responses following the treatment of 20 mg oral prednisolone/day for 2 weeks in patients with pulmonary emphysema (n = 24). * p < 0.05 from baseline values.

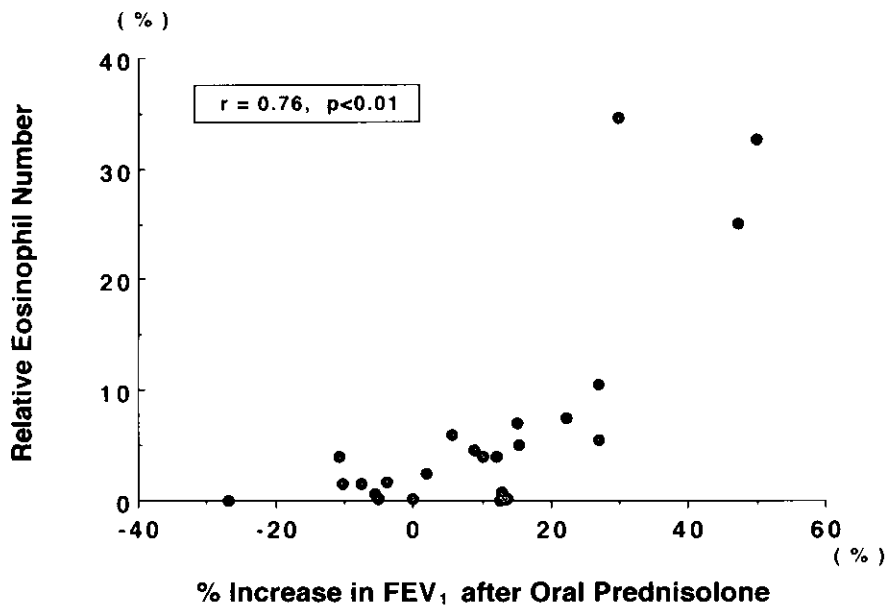


Figure 2. Relationship between the eosinophil numbers in induced sputum at baseline and the responses of FEV₁ following the treatment of 20 mg oral prednisolone/day for 2 weeks in patients with pulmonary emphysema (n = 24).

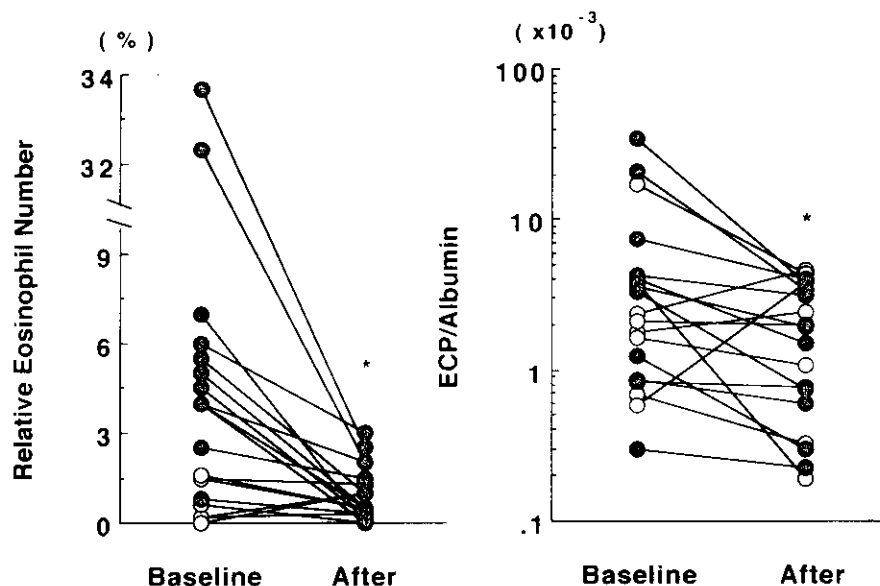


Figure 3. Changes in the eosinophil numbers and eosinophil cationic protein (ECP) / albumin in induced sputum following the treatment of 20 mg oral prednisolone /day for 2 weeks in 11 patients with pulmonary emphysema (●) who showed an increase in FEV₁ following the treatment and 8 patients (○) who showed no improvement in FEV₁. * p < 0.05 from baseline values.

期にある慢性肺気腫患者での誘発喀痰による評価においても同様に誘発喀痰中の好酸球数およびECP濃度の有意な上昇を認めた。我々は気管支喘息患者を対象として、喘息の重症度に応じて誘発喀痰中の好酸球およびECP濃度の上昇が認められることを報告した²⁹⁾。喘息患者での成績と比較して、肺気腫患者では好酸球数の割にECP濃度が高値を示した。Keatingsら³⁰⁾も喘息とCOPDと比較して同様の報告をしている。誘発喀痰中のalbuminで補正したECP濃度 (ECP/albumin) は好酸球数と正の相関を示したことから、ステロイドの投与によって好酸球数の減少に伴ってECPも減少していることから、肺気腫患者喀痰中のECPは好酸球から遊離されたものであり、COPDでは好酸球が顕著に活性化・脱顆粒を起こしていると考えられた。経口ステロイドの短期投与にて閉塞性障害が改善を示すresponderではnon-responderと比較して気管支肺胞洗浄液中の好酸球数およびECP濃度が高値を示したと報告されている³¹⁾。我々の誘発喀痰による評価においてもステロイド投与前の喀痰中の好酸球比率とステロイド治療によるFEV₁の上昇との間に有意な正の相関が得られ、同様の結果と考えられる。またステロイド投与にて増加した好酸球数およびECP濃度は有意に減少を示し、特にresponderでは有意な減少を示したのに対して、non

-responderでは投与前で好酸球数およびECP/albuminはresponderと比較して低値であり治療にて有意な変化はみられなかった。これらのことから肺気腫患者では慢性の気道炎症に活性化好酸球が関与し、気道閉塞に寄与している。このような患者ではステロイド治療に反応して閉塞性障害のある程度の改善が得られると考えられた。

COPDの病態において、protease/antiprotease imbalanceが気道の障害に関与していることが示唆されている³²⁾。中でも好中球から産生遊離されるエラスターゼが重要と考えられており、肺気腫病変を有する喫煙者のBALF中で上昇を示すことが報告されている³³⁾。またIL-8は好中球の気道への集積・活性化に関与していると考えられている³⁴⁾。今回の誘発喀痰における検討においても、肺気腫患者で上昇を示し、その病態への関与が示唆されたが、ステロイドの短期投与では有意な変動は示さず、FEV₁の改善との間にも有意な相関がみられなかった。以上のことから肺気腫において、好中球が関与する気道炎症は不可逆的な気道障害への進展に関与し、これに関してステロイドは有効でない可能性が示唆され、好酸球が関与する気道炎症に対してはある程度有効ではないかと考えられた。

結論

症状安定期にある慢性肺気腫患者では好中球および好酸球性の気道炎症が混在し、好酸球性の気道炎症が強く関与している患者では、気道閉塞の改善という点においてステロイドは有効であると考えられた。

参考文献

1. Mendella, L.A., Manfreda, J., Warren, C.P., et al.: Steroid response in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Intern. Med.* 96:17-21, 1982.
2. Mitchell, D.M., Gildeh, P., Rehahn, M., et al.: Effects of prednisolone in chronic airway limitation. *Lancet* 2:193-196, 1984.
3. Callahan, C.M., Dittus, R.S., & Katz, B.P.: Oral corticosteroid therapy for patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. A meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* 114:216-223, 1991.
4. Saetta, M.: Airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 160:S17-S20, 1999.
5. Cosio, M.G., & Guerassimov, A.: Chronic obstructive pulmonary disease. Inflammation of small airways and lung parenchyma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 160:S21-S25, 1999.
6. Janoff, A.: Elastases and emphysema. Current assessment of the protease-antiprotease hypothesis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 132:417-433, 1985.
7. Riise, G.C., Ahlstedt, S., Larsson, S., et al.: Bronchial inflammation in chronic bronchitis assessed by measurement of cell products in bronchial lavage fluid. *Thorax* 50:360-365, 1995.
8. Chanez, P., Vignola, A.M., O'Shaughnessy, T., et al.: Corticosteroid reversibility in COPD is related to features of asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 155:1529-1534, 1997.
9. Keatings, V.M., & Barnes, P.J.: Granulocyte activation markers in induced sputum: comparison between chronic obstructive pulmonary disease, asthma, and normal subjects. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 155:449-453, 1997.
10. Fujimoto, K., Kubo, K., Matsuzawa, Y., et al.: Eosinophil cationic protein levels in induced sputum correlate with the severity of bronchial asthma. *Chest* 112:1241-1247, 1997.
11. Stockley, R.A.: Neutrophils and protease/antiprotease imbalance. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 160:S49-S52, 1999.
12. Yoshioka, A., Betsuyaku, T., Nishimura, M., et al.: Excessive neutrophil elastase in bronchoalveolar lavage fluid in subclinical emphysema. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 152:2127-2132, 1995.
13. Keatings, V.M., Collins, P.D., Scott, D.M., et al.: Differences in interleukin-8 and tumor necrosis factor- α in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 153:530-534, 1996.

包括的内科療法による COPD 外来診療の検討

植木 純 鈴木 勉 森 貴紀 塩田 智美
高橋 伸宜 福地義之助*

はじめに

本邦および欧米で発表された COPD の診断および管理のガイドライン¹⁾、米国心血管・呼吸リハビリテーション協会 (AACVPR) による呼吸リハビリテーションプログラムガイドライン²⁾では、COPD の治療において学際的医療チームによる多次元の医療サービスを提供する包括的アプローチの重要性が強調されている。しかし、本邦では学際的医療チームによるプログラムを包括的に実践できる環境にある施設は決して多くないのが現状である。

一方、skeletal muscle dysfunction の概念をはじめとして、COPD が欧米を中心に multi-organ-system disease として認識されつつある³⁾。その観点からも、COPD の治療は包括的に展開される必要がある。

今回の検討の目的は、COPD を対象として、1) 日常生活を継続している中で治療や行動パターンの修正が可能となる外来での包括的内科治療の有用性および問題点、2) 本邦において、米国のガイドライン (AACVPR) に示されているような、情報を共有化した最大限の学際的なチーム医療による包括的アプローチの実践が可能かどうか prospective に検討することである。

対象と方法

対象は、安定期の中等症から重症の呼吸機能障害を有する COPD、または日常生活で息切れが継続している COPD で、プログラムへの参加に意欲を示している症例である。1999 年までに終了した症例は、COPD (emphysema) 10 例 [COPD + thoracoplasty 1、COPD with asthma 1] で、性別 M/F:10/0、年齢 65 ± 8 [mean ± SD] 歳、FEV_{1.0} 0.93 ± 0.33L、有職率 6/10 で、脱落例はない。

方法は、ディレクター、コーディネーターが、希望患者の中から同程度の呼吸機能障害を有する患者より少人数 (約 3 人) のグループを編成した後、あらかじめ設定したプログラム (教育・指導 45 分 + 理学・運動療法 45 分で週 2 回、全 6 週間) および教材に従い治療プログラムを展開した。プログラムに関与する当院の学際的医療チームの構成を表 1 に示す。プログラム開始前の医療チームによる症例の初期アセスメントにより、対象患者の個別的な評価およびゴール設定を施行、得られた情報をチーム内で共有した (図 1)。チームコンセプトの統一、進行状況の把握、チームミーティングの開催は、主にディレクター、コーディネーターが担当した。

表 1 国際的医療チーム

	[人数]
1) 呼吸器内科 (メディカルディレクター)	2
2) 看護部	5
看護相談室 (コーディネーター)	1
外来	3
病棟	1
3) リハビリテーション室 (呼吸グループ)	5
呼吸療法士	2
4) 薬剤部	1
5) 栄養部	2
6) 医療福祉相談室	3
7) 吸入療法室	2
8) 臨床検査部 (呼吸機能検査室)	2
9) 臨床工学 (ME) 室	1
10) HOT プロバイダー	2

順天堂大学医学部附属順天堂医院

順天堂大学医学部呼吸器内科

* 「呼吸不全」調査研究班 分担研究者

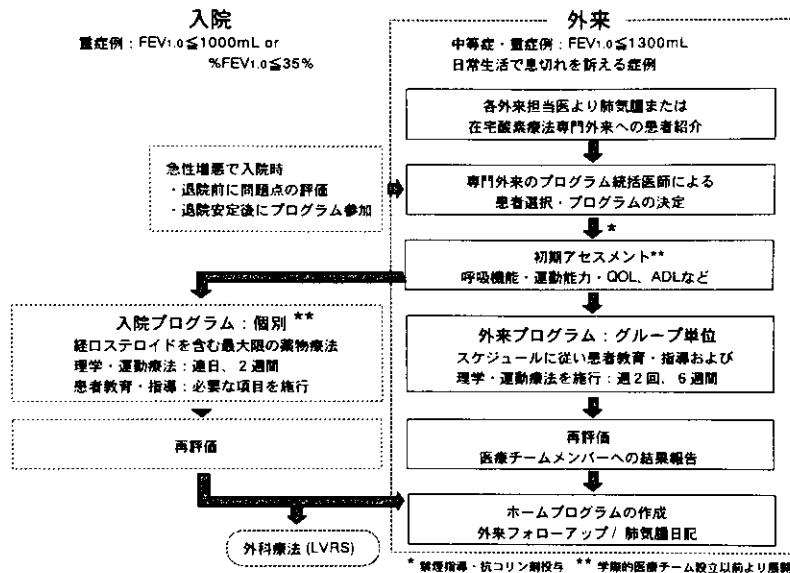


図1 COPD 包括的内科治療プログラム

結果

症例を呈示する。症例1 (図2) は79歳男性で、他院でLVRSを施行した既往もあり、COPDとして長期的に管理されてきた症例である。種々のアンケートや面接を加えた初期アセスメントにより、疾患の理解、栄養、薬剤、身体所見のみかた、感染予防、呼吸法、運動に関し多くの教育・指導すべき問題点が指摘された。プログラム開始前の包括的な問題点の評価、ゴール設定、それら情報のチームにおける共有化はプログラムの展開上重要

な位置を占めた。症例2 (図3) は初診時無治療で smoker (30本/day) の COPD 例である。外来での禁煙指導、抗コリン剤定期吸入開始により、喀痰が消失、FEV_{1.0} が 110mL 増加、呼吸困難感の軽減を示した。引き続き外来包括的プログラムに参加することにより、呼吸困難感はさらに軽減、日常生活に対する自信感や充実感が著明に改善した。ゴール目標であった旅行やゴルフも再開でき、学際的なチーム医療による包括的アプローチの有用性を示唆する症例と思われる。

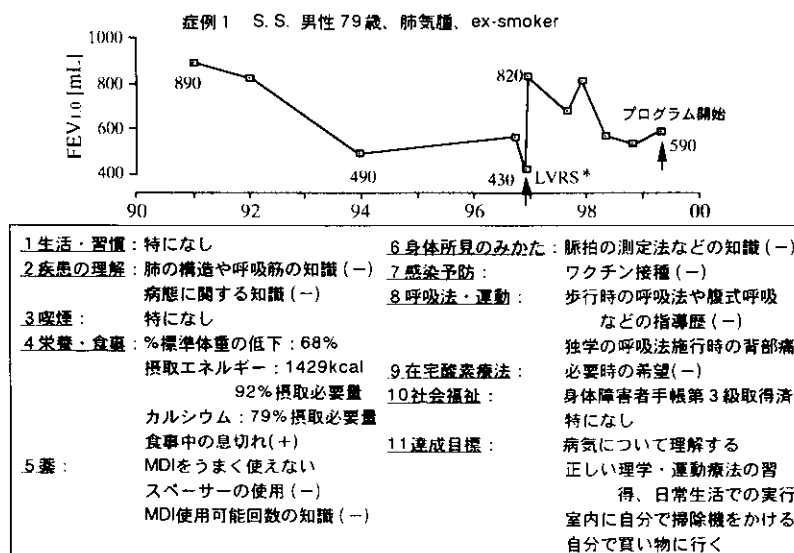


図2 外来プログラム開始前における包括的アセスメント結果** [アンケート及び面接]

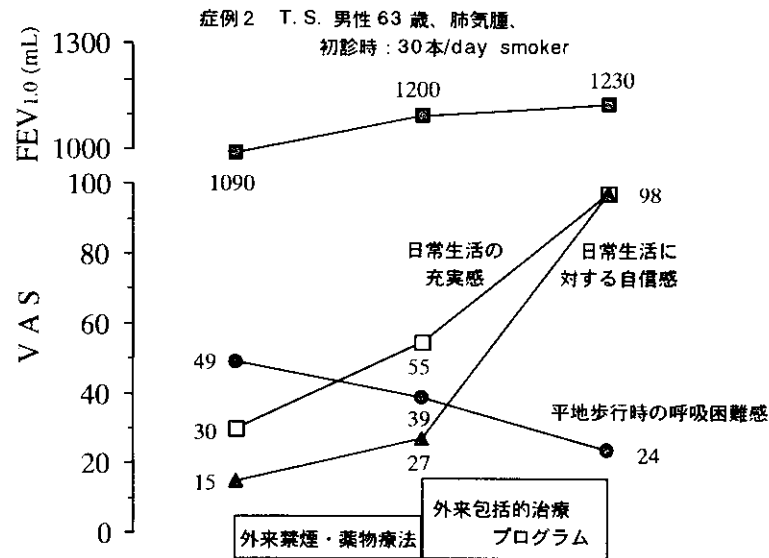


図3 最大限のチーム医療による外来包括的内科治療の効果

表2 外来包括的治療前後の呼吸機能、呼吸筋力、動脈血液ガス、6分間歩行距離 (n = 8)

	before		after		p
Spirometry					
FEV ₁	0.93 ± 0.34 L		0.95 ± 0.33 L		n.s.
%FEV ₁	34.2 ± 11.5 %		35.1 ± 11.4 %		n.s.
VC	3.14 ± 0.51 L		3.34 ± 0.65 L		n.s.
%VC	87.4 ± 9.5 %		92.6 ± 12.1 %		n.s.
Lung volumes					
TLC _{box}	7.88 ± 1.16 L		7.59 ± 1.08 L		n.s.
%TLC _{box}	140.6 ± 18.7 %		136.1 ± 16.8 %		n.s.
TGV(FRC _{box})	5.79 ± 0.8 L		5.33 ± 0.76 L		< 0.05
RV _{box}	4.73 ± 0.81 L		4.22 ± 0.56 L		< 0.05
%RV _{box}	245.5 ± 57.7 %		218.2 ± 42.5 %		< 0.05
RV/TLC _{box}	60.0 ± 4.2 %		55.9 ± 5.0 %		< 0.05
R. M. S.					
P _{imax}	-63 ± 12 cmH ₂ O		-71 ± 18 cmH ₂ O		n.s.
P _{emax}	154 ± 50 cmH ₂ O		160 ± 54 cmH ₂ O		n.s.
A. B. G.					
PaO ₂	73.8 ± 10.0 Torr		75.9 ± 5.6 Torr		n.s.
PaCO ₂	42.2 ± 4.3 Torr		42.0 ± 3.2 Torr		n.s.
6MWT					
6MWD	438 ± 73 m		474 ± 64 m		< 0.01

表2にthoracoplasty後例、喘息合併例を除く8例の呼吸生理学的な評価結果を示す。FEV_{1.0}、VCの有意な改善は得られなかったが、TGV、RV_{box}、RV/TLC_{box}が改善、6MWDは36mの増加を示した。表3に100mmVASを用いたQOLの評価結果を示す。平地歩行、入浴時の息切れ、睡眠障害、憂鬱・不安感が軽減し、充実感、自信感の増大を認めた。

栄養に関しては、%IBW100%未満群 (n = 5) が100%以上群 (n = 5) に比し%エネルギー摂取量 (85 ± 11% vs 92 ± 05%)、%蛋白質摂取量 (101 ± 12% vs 110 ± 13%)、%脂質摂取量 (96 ± 08% vs 100 ± 18%)、%糖質摂取量 (73 ± 16% vs 79 ± 06%)と各摂取量の低下傾向を示した。ビタミン、ミネラルでは、全例で

表3 外来包括的内科治療施行前後のHRQL (Health Related Quality of Life) [n = 8]

	施行前	施行後	
1 息切れ (平地歩行)	35 ± 27	21 ± 14	P < 0.05
2 息切れ (入浴)	26 ± 21	19 ± 14	P < 0.05
3 息切れ (着衣)	12 ± 12	6 ± 3	n.s.
4 痰による日常生活の障害	15 ± 21	7 ± 12	n.s.
5 睡眠障害	29 ± 24	16 ± 22	P < 0.05
6 目覚めの悪さ	24 ± 28	17 ± 22	n.s.
7 苦痛・焦燥感	32 ± 30	15 ± 13	n.s.
8 呼吸困難時の恐怖感	22 ± 26	10 ± 8	n.s.
9 疲労度	30 ± 27	24 ± 24	n.s.
10 憂鬱、不安感	29 ± 21	12 ± 9	P < 0.05
11 充実感	58 ± 20	76 ± 23	P < 0.05
12 自信	50 ± 10	77 ± 17	P < 0.01

100mm VSA scale, Mean ± SD

%カルシウム摂取量が低下を示した(64.9±19.0%、27.2～88.0%)。指導によりプログラム終了時までには4例(%IBW 100%未満群2例)で平均1.2kgの体重増加が得られた。社会福祉では、新たに2例が身体者障害手帳を取得した(他1例申請中)。既取得者においても内容の理解が不十分な症例を2例認めた。薬剤では、吸入方法に問題のある症例が5例、コンプライアンス不良例を2例に認め、指導後改善した。感染予防では、前年度のインフルエンザワクチン接種率が不在であったが、指導後8例が接種した。

考案

AACVPRのガイドラインに示されている情報を共有化した最大限の学際的なチーム医療による外来での包括的アプローチは、本邦においても実践が可能であった。医療チームの編成、プログラム内容の決定までは比較的容易であるが、実践に際しアウトカムに大きく影響する医療チームとしてのアクティビティの維持、患者モチベーションの向上に関するアプローチが重要となった。

学際的医療チームのアクティビティの維持に関しては、1) 院内外の勉強会・講演会への参加、チームコンセプトの統一、2) COPDに関する新しい知見、資料の共有化、3) 患者教材の分担制作、4) 定期チームミーティング、5) 対象患者のゴール、問題点、アウトカムの共有化、6) 各セッションへのディレクター、コーディネーターの参加、進行状況の把握、指導方法に関する担当者とのディスカッション、7) 各専門分野の学会、研究会での発表、8) 各部門間の緊密な連絡が必要となる。一方、診療報酬の改善、チームのボランティア的色彩、教材の費用、メディカルディレクター、コーディネーターの負担、院内での教育、指導スペースがプログラムの展開上問題となった。

患者モチベーションの向上に関しては、1) 少人数のグループ化による患者間の経験の分かち合い、情報交換、2) 担当者、ディレクター、コーディネーターによる心理的支援、3) 具体的なゴール設定、4) プログラムのコンセプトの理解、5) 教育・指導時における担当者・患者間の対話の重視、6) 来院時の日記の評価、7) ライフスタイルの改善の指導、日常生活での実践による有用性の自覚、8) 習得事項の帰宅後実践による効果の自覚、9) パルスオキシメーターの貸し出しによる病態の認識が有用であった。一方、グループ指導における個別指導の展開が問題点となり、特に理学・運動療法では進行にしたがい習得状況の差が拡大した。また、重症例になるほど個別化が必要となった。

まとめ

対象患者のゴール、問題点、アウトカムの共有化およびコーディネーターナースの存在により、学際的な医療チームを最大限に機能させることができた。短期的な効果として、呼吸困難感の軽減、運動耐容能の改善に加えて、薬剤コンプライアンス、食生活や毎日の運動などをはじめとした行動パターンやライフスタイルが改善される可能性が示唆された。今後、プログラムのガイドライン化、短期および長期的な有用性の客観的な証明、プログラムの展開上支障となる診療報酬制度の改善が課題になると思われる。

研究協力者：順天堂大学医学部附属順天堂医院；看護部：山口聖子（コーディネーター）、川本婦倫子、鈴木美子、平尾志保、本間ヨシミ、リハビリテーション室：石田利江、王藤洋子、白井 誠、笠原剛敏、貞森エリ子、新保松雄、薬剤部：鈴木智恵子、吉野清高、栄養部：斉條友美、小山正博、佐藤節夫、医療福祉相談室：関口麻紀、三木文子、吉田雅子、臨床検査部：松山真理子、衣幡美貴、宮田婦美子、立花勇一、吸入療法室・臨床工学室：深沢伸慈、鈴木廣美、順天堂医療短期大学：青木きよ子、HOTプロバイダー：藤井信勝、酒井志野

文献

- 1) Celli BR et al: Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 152: S77-S120, 1995
- 2) Siafakas NM et al: Optimal assessment and management of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 8: 1398-1420, 1995
- 3) Pearson MG et al: BTS guidelines for the management of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 52 (Suppl5): S1-S28, 1997
- 4) 北村 論ら: COPDの診断と治療のためのガイドライン、日本呼吸器学会、メディカルレビュー社、東京、1999
- 5) Marx JA et al: Guidelines for pulmonary rehabilitation programs, American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation, Human Kinetics Pub, Champaign IL, 1998
- 6) Casaburi R et al: American thoracic society / European Respiratory Society - Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 159: S1-S40, 1999

肺容量減少手術における肺活量の意義について

黒澤 一 飛田 渉* 菊池 喜博 岡部 慎一
田畑 雅央 Ye Tun 安達 哲也 北室 知巳
小川 浩正 白土 邦男

はじめに

肺気腫を含む慢性閉塞性肺疾患 (COPD) では、一秒量 (FEV₁) が経年的に直線的な減少を示すことが認識されており、目下のところ、この減少に如何に歯止めをかけるかということが一つの治療のゴールとなっている¹⁾。FEV₁ は COPD のいわば病期を表す現在最も標準的な指標となっており、臨床的に最も重要な肺機能指標である。最近、肺気腫に対して外科療法 (LVRS) が行われるようになったが、最も一般的な評価指標は FEV₁ であり、FEV₁ をどれくらい上昇させ得たかということが競われているような感さもある²⁾。FEV₁ は肺気腫などの COPD の生命予後を規定する重要な因子でもあるため³⁾、臨床上の意義は明らかであり、当然の傾向と考えられる。

肺活量 (VC) は最大吸気から最大呼気までの肺気量を指し、最も基本的な肺機能指標の一つであるが、肺気腫では病期が進んでも正常範囲付近に保たれることから、一秒量とは対照的に注目されることは少なかった。また、今の所 FEV₁ を凌ぐような予後を規定する因子ではなく、臨床上的重要性も明らかではない。しかしながら、肺気腫が重症化するとともに VC も進行性に低下していくことは生理学的な事実であり、これは主に、気流制限の増悪と及び空気の捉え込み (Air trapping) などによる残気量 (RV) 増加のためと教科書的には説明されている⁴⁾。

肺容量減少手術 (LVRS) は残気量を減少させて呼吸困難を緩和するが、この結果、VC がどう変化するのか、他の生理指標とはどのような関係にあるのかは未解決な問題となっている。本研究では、改善指標と VC 変化の関連を明らかにするため、両者の相関を検討した。

対象と方法

1993 年から 1997 年末までに東北大学で LVRS を施行した 72 人のうち、手術前及び手術後 3 カ月の両方で肺機能検査を施行できた 58 人 (66 ± 7 歳、うち女性 1 人) の検査成績を本研究の解析に用いた。除かれた 14 人の内訳は、LVRS 前または後の病状が悪く検査できなかった例が 10 人、手術後早期死亡 1 人、他の理由 (検査拒否、その他 3 人) であった。女性 1 人を除いてすべて喫煙経験者であった。

LVRS はすべて VATS (Video assisted thoracoscopy) で行われ、初期の手術ではレーザー焼灼術が行われた例もある⁵⁾。22 例は片側手術、3 例は二期的両側手術、33 例は一期的両側手術を行った。手術で切除のための target region の決定は HRCT、肺血流及び換気シンチグラムで術前に検討された。LVRS 適応基準は、1) 肺気腫の確定診断が得られていること、2) 適切な保存的治療を施しても Fletcher-Hugh-Jones (FHJ) III 度以上の呼吸困難があること、3) 肺過膨張が著明であること (%RV > 200%)、4) Target region が存在すること、5) 患者が LVRS を希望すること、の条件を満たすこととした。禁煙できないこと、重篤な合併症をもつこと、高齢 (75 - 80 歳以上) であること、などの除外基準項目に該当する場合には手術適応としなかった。

前記したように LVRS 前および 3 カ月後に 58 人全員の肺機能検査が行われている。肺機能検査はスパイログラム、肺拡散能力、body box による肺気量および換気力学測定、呼吸筋力測定、動脈血ガス分析などを含む。肺機能検査の際に患者の息切れを FHJ の呼吸困難分類に基づき評価している。また、可能な患者 (n = 43) ではトレッドミル運動負荷試験を合わせて行った。運動負荷は当教室の低肺機能患者用のプロトコール⁶⁾ に準じて症候制限性に行い、呼気ガス分析、動脈血酸素飽和度、心電図、Borg スケールによる呼吸困難度をモニターした。

LVRS における VC の意義を明らかにするため、VC の

東北大学医学部第一内科

* 「呼吸不全」調査研究班 分担研究者

術前値、VCの改善量 (ΔVC) と主な手術成績 (呼吸困難度、運動耐容能、動脈血ガス分析などの改善) の相関の統計的有意性を解析した。

結果

本研究のLVRS58症例の生理的指標の改善成績は、これまで他の研究者が報告した成績と基本的には同じ傾向と程度を有する改善であった^{31, 91, 100}。つまり、肺気量が減少しFEV1が増加、肺拡散能力はあまり変化ないが血液ガスでは改善が認められ、換気力学上も好ましい方向への変化が認められた。運動耐容能は改善され、呼吸困難度も改善した。

全肺気量 (TLC)、機能的残気量 (FRC) およびRVは、7.76L \pm 1.12、6.02L \pm 1.05、5.22L \pm 1.08から6.87L \pm 1.09、5.00L \pm 0.99、4.21L \pm 0.98にそれぞれ有意に減少し ($p < 0.0001$)、手術による変化が観察された。FEV1は0.76L \pm 0.31 (予測率; % FEV1で平均約31%) から1.10L \pm 0.43 (同45%) に有意に改善した ($p < 0.0001$)。15%以上の改善は46人、15%以上減少した例はなかった。また、強制呼気肺活量 (FVC) は2.04L \pm 0.64から2.42L \pm 0.61に有意に増加し ($p < 0.0001$)、15%以上の改善は30例、15%以下の減少が6例に見られた。

症候制限性トレッドミル運動負荷試験における最大酸素摂取量 (VO_{2peak}) は、術前674 \pm 208から術後858 \pm 304 (ml/min) へ有意に改善した ($p < 0.0001$)。FHJ呼吸困難度は単純平均で術前3.6 \pm 0.7から2.8 \pm 0.6に改善して、それぞれの変化はWilcoxon検定により有意性が認められた。体重、Body mass index (BMI)、 PO_2 、 PCO_2 にも有意な改善が認められた。

VCはTLCとRVの肺気量位の差に相当する指標であり、各肺気量位の変化と平行してVCも変化した。VCは15%以上増加24人、15%以上減少8人、変化が $\pm 15\%$ 以内だった人が26人で、全体の平均としては2.43L \pm 0.74から2.61L \pm 0.58にわずかに増加し、この変化は有意であった ($p < 0.05$)。VCの改善量を ΔVC (術後VC - 術前VC) とし、他のパラメーターも同様に Δ で表すことにする。 ΔVC は ΔVO_{2peak} または $\Delta VO_{2peak}/bw$ と有意に相関していた ($r = 0.50$, $p < 0.0005$ 及び $r = 0.52$, $p < 0.0005$)。また、Kruskal-Wallis検定により ΔVC と ΔFHJ との関連にも有意性が認められた ($H = 7.6$, $p < 0.05$)。 ΔVC は ΔBMI 、 ΔPO_2 、 ΔPCO_2 、 $\Delta DLCO$ とも有意に相関していた (それぞれ、 $r = 0.41$, $p < 0.005$; $r = 0.45$, $p < 0.0005$; $r = -0.44$, $p < 0.001$; $r = 0.37$, $p < 0.005$)。尚、 $\Delta FEV1$ は ΔPO_2 とのみ有意な相

関があったが ($r = 0.40$, $p < 0.005$)、上記他のパラメーターとの相関は有意ではなかった。また、 ΔFVC は ΔVC と同様の傾向を示したが、相関係数から見ると ΔVC と $\Delta FEV1$ の中間のパラメーターとなっていた。

術後にVCが増える方向に変化することが好ましい結果を生むことが示唆されたため、VCが増加する術前条件を規定する目的で術前機能と ΔVC との相関を検討した。 ΔVC と最も高い相関係数を有したのは術前の%VCであった ($r = 0.70$, $p < 0.0001$)。その他に有意な相関を示すものとしては、RV/TLC ($r = 0.50$, $p < 0.0001$)、%RV ($r = 0.43$, $p < 0.001$)、 PCO_2 ($r = 0.43$, $p < 0.001$) などであった。術前における%VCは $\Delta VO_{2peak}/BW$ ($r = -0.33$, $p < 0.05$)、 ΔVE_{peak} ($r = -0.35$, $p < 0.05$)、 ΔBMI ($r = -0.39$, $p < 0.01$) と有意に相関していた。また、Kruskal-Wallis検定により、%VCと ΔFHJ との間に有意な関連性を認めた ($H = 7.9$, $p < 0.05$)。

理由に如何に関わらずドロップアウトした14例の群、または状態が不良のためドロップアウトした11例の群の術前値は、ドロップアウトせずに解析に用いられた本研究の58例の群の%VC、%FEV1、%VR、RV/TLC、 PO_2 、 PCO_2 、BMI、などのどの因子に関しても有意差は認められなかった。

考案・結論

本研究の解析により、LVRSによるVC増加は呼吸困難および運動耐容能の改善と関連しており、このほかに体重の変化や血液ガスなど、临床上重要と思われる成績のほとんどと有意な関連を有することが認められた。これまで、LVRSでは、FEV1を増加させることに目が向いていたが、VCの変化にも注意をむけるべきことを示唆する結果と思われる。

これまで、いくつかの例外の報告があるが¹¹¹⁻¹¹³、呼吸困難および運動耐容能の変化はFEV1とは必ずしも相関がないという結論で研究者の間では一致している^{101, 151-159}。本研究でもFEV1とは全く関連を有さず、これまでの認識が確認された形となった。LVRS本来の治療の目的は、呼吸困難の緩和、運動能力の向上によってQOLを改善することであり^{91, 101, 191}、肺機能とこれらの改善指標が相関しないことから、肺機能だけを手術成績結果とすることは本質的な評価にならないということで問題視されていた^{101, 191}。FEV1が臨床症状をあまり反映しない理由として、今回の解析から判断されることは、 VO_{2peak} の術後の減少をFEV1が反映しなかった点が大い。FEV1が15%以上改善してもVCが15%以上減少した例が6例あり、主にこれらにおいて VO_{2peak} が減少していたことが相関関

係の有意性の欠如に効いている。反対に、VCとの相関ではこれらのVO₂peakのマイナスがVCのマイナスとして連動しており、 Δ VCの相関の有意性に寄与する結果となっていた。本研究の結果からみると、臨床症状と肺機能の関連はFEV₁とVCの両方を考えることで評価されうる可能性を示しているものと思われる。

VCの変化する機序はこの研究では明らかとすることはできない。しかしながら、増加あるいは減少の機序の可能性をいくつかあげることができる。VCの変化に関与する因子としては空気の捉え込み (air trapping) の大きさが重要である。LVRSの原理でも示されるごとく、切除相当部位が術前に周囲肺実質を圧排していた場合、術後に当該部位の圧排が解放されて周囲実質が伸展し、機能するようになりVCが増加する^{24,25}。本研究でも、術前のRVが高く%VCが小さい症例ほどVCが術後に増加する傾向が見られたが、圧排された非機能部位がリクルートされた結果と考えれば矛盾しない。VCが増えた症例でDicoが増加しているが、リクルートされた部位の肺胞があらたにガス交換に参加するようになった結果かもしれない。また、VCがあまり変化しなかった場合では、air trappingの程度が比較的少なかったと考えられる。VCが逆に減少しているような例は術前の%VCが大きく、また、air trappingはほとんどなく、切除部位における機能部位の割合が多かったのではないと思われる。最近、FesslerとPermutt²⁶は理論解析でこの点について言及しており、術前の気腫性病変が均一であると仮定した場合、RVが高くVCが減少している症例がVCを増加させ、RVが小さくVCが大きい症例ではVCが術後に減少し、術前のRVレベルまたはVCの減少の程度がVCの術後変化に関与することを理論的に示した。これらの解析は基本的に本研究の結果に合致するものといえる。

今回、 Δ VCが呼吸困難の変化や運動耐容能の変化と有意な相関を示したが、相関係数でみるとr値で約0.5、すなわち、統計的にみて寄与率は約25%で、そのばらつきの四半分程度を説明するに過ぎない。したがって、VC自体のみをもって手術の評価との対象とすることは依然としてできない。しかし、これまでFEV₁では説明不能であった「肺機能が改善しても運動能が改善しない」パラドックスは部分的にしり、VCが減少したことが背景にあることが判明し、解決の糸口となることが期待される。最近、COPDの運動耐容能と最もよく相関するのは予備吸気量 (IC; inspiratory capacity) であることが報告されている^{27,28}。一般に運動を负荷した場合、換気応答反応によって一回換気量 (VT) が増加し、VCの50%前後に達したあとにVTがプラトーに達し、今度は呼吸回数 (f)

が増加し換気を増加させるように反応する。COPDではDynamic hyperinflationの影響などもあって、安静換気時のVTからプラトーに達するまでの幅が小さく、ICの大小が大きく換気能力を左右し、運動能の制限因子に直結しているものと考えられている。これらのことは、LVRS後にVCが減った場合の運動耐容能低下のメカニズムとして重要であると思われる。

本研究の結果から、临床上、LVRSの結果として少なくともVCを減らさないように注意する必要があることが強く示唆される。術前の%VCが大きな症例では注意が必要な他、術後のトラブルなどで胸膜に強度の癒着が起これば横膈膜に可動制限が起これてしまうような事態も避けるように注意が必要と思われる。これらでVCが減少しても、原理的にはFEV₁は増加する可能性が大きく、FEV₁だけから判断するとLVRSがあたかも成功したようにみえるため、注意が必要となる。今回の研究は短期間の変化に的を絞って解析したため、長期にわたってもVCが臨床症状を反映するかどうかは不明であり、今後の研究がさらに必要である。VCはスパイロで簡単に測定できる指標であり、呼吸器の専門家のみならず、一般臨床家にとっても術前評価や経過観察に有用な指標と考えられた。

参考文献

- 1) American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 152 : S77-S120, 1995.
- 2) Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) --- ERS consensus statement. Eur Respir J. 8 : 1398-1420, 1995.
- 3) Fessler HE, Wise RA. Lung volume reduction surgery. Is less really more? Am J Respir Crit Care Med 1999 ; 159 : 1031-1035.
- 4) Young J, Fry-Smith A, Hyde C. Lung volume reduction surgery (LVRS) for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with underlying severe emphysema. Thorax 1999 ; 54 : 779-789.
- 5) Hodgkin JE. Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. Clin Chest Med 11 : 555-569, 1990.
- 6) Forster H RE, DuBois AB, Briscoe WA, et al. The lung volumes. In : The Lung :

- physiologic basis of pulmonary function tests. 3 rd. ed, Year Book Medical Publishers, Inc, Chicago, USA. 1986, 8-24.
- 7) Kaiwa Y, Kurokawa Y, Ando K, et al. Correlation of unilateral thoracoscopic lung volume reduction with improvement in lung function and exercise performance in patients with severe pulmonary emphysema. *Surg Today Jpn J Surg* 1999 ; 29 : 718-723.
 - 8) Hida W, Taguchi O, Kikuchi Y, et al. P wave height during incremental exercise in patients with chronic airway obstruction. *Chest* 1992 ; 102 : 23-30.
 - 9) Utz JP, Hubmayr RD, Deschamps C. Lung volume reduction surgery for emphysema : out on a limb without a NETT. *Mayo Clin Proc* 1998 ; 73 : 552 - 566.
 - 10) Geddes DM. Lung volume reduction surgery. *Thorax* 1999 ; 54 (suppl2) : S14 - S18.
 - 11) Wagner PD. Functional consequences of lung volume reduction surgery for COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 ; 158 : 1017-1019.
 - 12) Stammberger U, Bloch KE, Thurnheer R, et al. Exercise performance and gas exchange after bilateral video-assisted thoracoscopic lung volume reduction for severe emphysema. *Eur Respir J* 1998 ; 12 : 785-792.
 - 13) 松沢幸範、久保恵嗣、藤本圭作、他. 慢性肺気腫のlung volume reduction surgery後における運動耐容能改善のメカニズム. *日呼吸会誌* 1998 ; 36 : 323 - 329.
 - 14) 小林厚、吉川雅則、夫彰啓、他. 肺気腫に対する胸腔鏡下 Lung Volume Reduction Surgery. *日呼吸会誌* 1998 ; 36 : 745-749.
 - 15) Ferguson GT, Fernandez E, Zamora MR, et al. Improved exercise performance following lung volume reduction surgery for emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 ; 157 : 1195-1203.
 - 16) Benditt JO, Wood DE, McCool FD, et al. Change in breathing and ventilatory muscle recruitment patterns induced by lung volume reduction surgery. *Am J Respir Crit Care Med* 1997 ; 155 : 279-284.
 - 17) Kotloff RM, Tino G, Bavaria JE, et al. Bilateral lung volume reduction surgery for advanced emphysema. A comparison of median sternotomy and thoracoscopic approaches. *Chest* 1996 ; 110 : 1399-1406.
 - 18) Martinez FJ, Montes de Oca M, Whyte RI, et al. Lung-volume reduction improves dyspnea, dynamic hyperinflation, and respiratory muscle function. *Am J Respir Crit Care Med* 1997 ; 155 : 1984-90.
 - 19) The National Emphysema Treatment Trial Research Group. 1999. Rationale and design of the National Emphysema Treatment Trial (NETT) : a prospective randomized trial of lung volume reduction surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 118 : 518-528.
 - 20) Cooper JD. Is volume reduction surgery appropriate in the treatment of emphysema? Yes. *Am J Respir Crit Care Med* 1996 ; 153 : 1201-1204.
 - 21) Fessler HE, and Permutt S. Lung volume reduction surgery and airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 ; 157 : 715-722.
 - 22) Murariu C, Ghezzi H, Milic-Emili J, et al. Exercise limitation in obstructive lung disease. *Chest* 1998 ; 114 : 965-68.
 - 23) O'Donnell DE, Lam M, Webb KA. Spirometric correlates of improvement in exercise performance after anticholinergic therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 ; 160 : 542 - 549.

重症肺気腫患者の胸郭運動制限に対する LVRSの効果について

藤本 圭作 山口 伸二 山本 洋 五野 光
久保 惠嗣*

はじめに

重症な慢性肺気腫患者では換気能力の低下、低酸素血症、心機能の低下によって、運動耐容能が低下している¹⁾。この換気能力の低下の原因として、気道の狭窄および collapsibility の上昇による気流制限は勿論重要な要因であるが、肺過膨張に伴う横隔膜低位・平低下による呼吸筋としての機能不全も換気制限の重要な要因の一つである²⁾。また運動時には過換気に伴う air-trapping によってさらに肺の過膨張が増強し (dynamic hyperinflation)、横隔膜の可動制限を来す³⁾。一方、重症慢性肺気腫に対する外科的治療として、肺容量減少術 (lung volume reduction surgery, LVRS) が息切れの軽減、運動能力の向上目的に広く行われるようになった⁴⁾。我々の施設においても例数は少ないが 20 例で LVRS が施行された。今回我々は LVRS が肺過膨張に伴う胸郭、特に横隔膜の可動制限に対して、どの程度改善させるのか。胸郭運動制限の改善と呼吸困難度・肺機能・運動能力の改善との関係はどうかについて、両側肺の LVRS を施行した 17 例で検討したので報告する。また、術後 2 年以上の経過を追えた 9 例において術後 2~3 年の胸郭運動・肺機能・運動能力の変化についても報告する。

対象と方法

対象

当院において 1995 年より LVRS が施行された 20 例の内、両側肺を一期的に LVRS を施行し、術後 6 ヶ月の評価が可能であった慢性肺気腫 17 例を対象とした (Table 1)。LVRS の適応は病歴、喫煙歴、不可逆性の気道閉塞、肺過膨張、DLco の低下、HRCT にて肺気腫と診断された患者の内、以下の適応基準に沿って決定した。

信州大学医学部第 1 内科

* 「呼吸不全」調査研究班 分担研究者

Table 1. Preoperative Characteristics of Patients with Pulmonary Emphysema.

Age (yr)	63 ± 2	(53 - 75)
Sex (M/F)	17 / 0	
BMI (kg/m ²)	19.3 ± 0.5	(15.9 - 23.9)
% VC (%)	81.4 ± 3.5	(61.8 - 106.7)
% FEV ₁ (%)	32.8 ± 3.9	(16.8 - 53.4)
FEV ₁ % (%)	35.1 ± 2.4	(23.1 - 56.3)
% RV (%)	331.9 ± 17.6	(178.7 - 421.4)
% DLco (%)	43.3 ± 4.0	(14.1 - 67.8)
PaO ₂ (Torr)	65.7 ± 2.7	(45.6 - 85.4)
PaCO ₂ (Torr)	43.3 ± 1.3	(34.3 - 51.8)
Ppa (mmHg)	25.1 ± 1.3	(17 - 35)

LVRS の適応は病歴、喫煙歴、不可逆性の気道閉塞、肺過膨張、DLco の低下、HRCT にて肺気腫と診断された患者の内、以下の適応基準に沿って決定した。

- 1) 年齢 ≤ 75 歳、2) 6 ヶ月以上禁煙が守られている。
- 3) 呼吸器リハビリテーションを含む内科的治療にても息切れが強く、日常生活あるいは社会生活が顕著に制限される。
- 4) 術前・術後の呼吸器リハビリテーションが充分に行うことが出来る。
- 5) 顕著な肺過膨張が存在し、HRCT および肺換気・血流シンチグラムにて顕著な気腫性病変の局在が明らかで切除する target area が明瞭である。
- 6) 正常な左心機能を有する。
- 7) 室内気吸入下 PaCO₂ < 55 mmHg、8) 安静時平均肺動脈圧 ≤ 35 mmHg、9) 冠動脈疾患・コントロール不良の喘息を含む重篤な合併症や顕著な胸膜癒着を有しない。全例 Hugh-Jones III ~ V 度の息切れがあり、11 名で在宅酸素療法を受けていた。

方法

呼吸器リハビリテーション終了後の術直前および術後 6 ヶ月に MRC dyspnea scale による息切れの評価、肺



At full inspiration



At full expiration

I/E ratio = Area of bilateral mid-sagittal dimensions at full inspiration / area of bilateral mid-sagittal dimensions at full expiration.

Figure 1. Assessment of thoracic movement using fast spoiled-gradient-recalled (SPGR) magnetic resonance (MR) imaging.

The thoracic movement is assessed by the lung area ratio of the bilateral mid-sagittal dimension at full inspiration to that at full expiration (I/E ratio) from the sequential acquisitions.

機能検査・6分間歩行試験・およびdynamic MRIによる深吸気・呼気に伴う胸郭の可動性評価を行った。また2年以上の経過が追えた9例において再度術後評価を行った(術後2年:3名、術後3年:3名、術後4年:3名)。胸郭運動の評価はMRIを用いて行った(fast SPGR (spoiled-gradient-recalled acquisition in the steady state))。患者さんが最大吸気・呼気をゆっくりと繰り返している間に、左右胸郭の鎖骨中線における矢状断面像を連続的に(1.1sec/image、1呼吸につき6~18 images)撮像し、最大吸気および呼気位での胸壁・横隔膜で囲まれた断面積を計算し、その断面積の比率(I/E ratio)を求め、左右の平均値で胸郭の可動性を評価した(Fig. 1)。

結果

LVRS術前および術後6ヶ月のMRC dyspnea scale、肺機能、動脈血ガス分析、6分間歩行試験の成績をTable 2に示す。術後6ヶ月ではDyspnea scaleは平均で約1scaleの改善が認められた。肺機能ではFVC、FEV₁、MVV、DLcoは有意に増加し、FRC、RV、RV/TLCは有意な低下を示し、気流制限、換気能力、肺過膨張、および肺ガス交換障害の改善が認められた。また動脈血ガス分析においてもPaO₂の有意な上昇およびPaCO₂の有意な低下が認められた。これらの改善に伴い、6分間歩行距離も平均で約100mと有意に増加し、運動能力の改善がみられた。胸郭運動に関して、Fig. 2に示すように術前の I/E ratioは 1.22 ± 0.04 と健康人の I/E ratio 1.82 ± 0.07

Table 2. Dyspnea Scale, Pulmonary Function and Arterial Blood Gas Analysis, 6-minute Walk Distance (6MD) before and 6 Months after Lung Volume Reduction Surgery (n = 17)

	Before	After
MRC scale	2.9 ± 0.2	2.0 ± 0.2*
FVC (L)	2.34 ± 0.16	2.67 ± 0.14*
FEV ₁ (L)	0.84 ± 0.11	1.04 ± 0.09*
MVV (L/min)	31.0 ± 4.2	38.4 ± 4.0*
FRC (L)	6.40 ± 0.27	5.07 ± 0.26*
RV (L)	5.32 ± 0.26	3.99 ± 0.27*
RV/TLC (%)	65.6 ± 2.2	58.1 ± 2.6*
N ₂ (%)	7.27 ± 0.72	6.54 ± 0.76*
DLco (ml/min/mmHg)	10.7 ± 1.0	14.6 ± 1.6*
PaO ₂ (mmHg)	65.7 ± 2.7	71.6 ± 2.9*
PaCO ₂ (mmHg)	43.3 ± 1.3	40.6 ± 1.2*
6MD (m)	333 ± 31	428 ± 29*

* p < 0.05 vs pre-VRS.

と比較して顕著に低下していたが、術後6ヶ月では 1.35 ± 0.05 と有意な増加がみられた。この I/E ratioの改善は横隔膜の可動性の改善によるところが大きい。すなわち手術前では横隔膜は低位にあり最大吸気位で平低化し、最大呼気位にてもその可動性は顕著に制限されていたが、術後6ヶ月では横隔膜は最大吸気位で弧を描くようになり、多くの症例で横隔膜可動性の改善が示された。

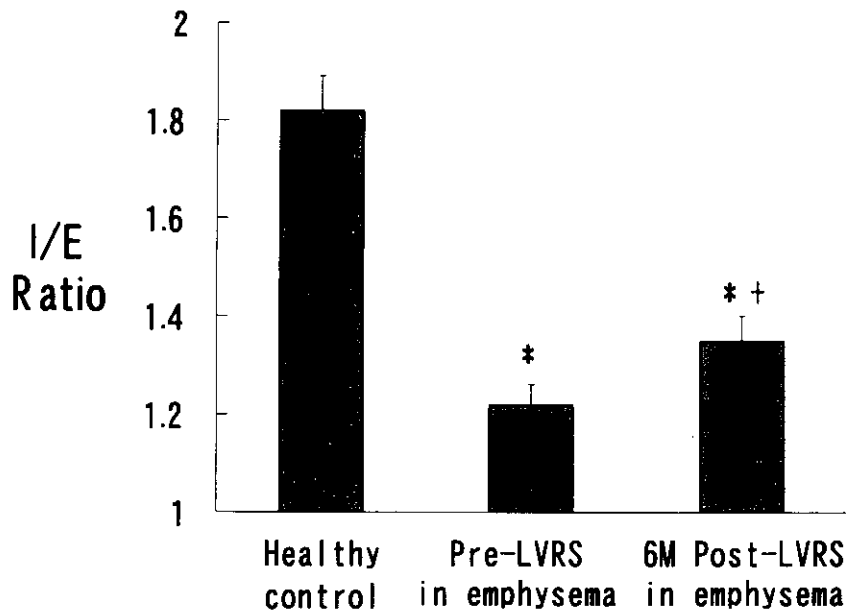


Figure 2. Comparison of the bilateral lung area ratio of the mid-sagittal dimension of dynamic MRI at end-inspiration to that at end-expiration (I/E ratio) in healthy controls (n=6) and in patients with emphysema before and 6 months after lung volume reduction surgery (LVRS) (n=17). *p<0.01 vs. healthy controls. †p<0.05 vs. values before LVRS.

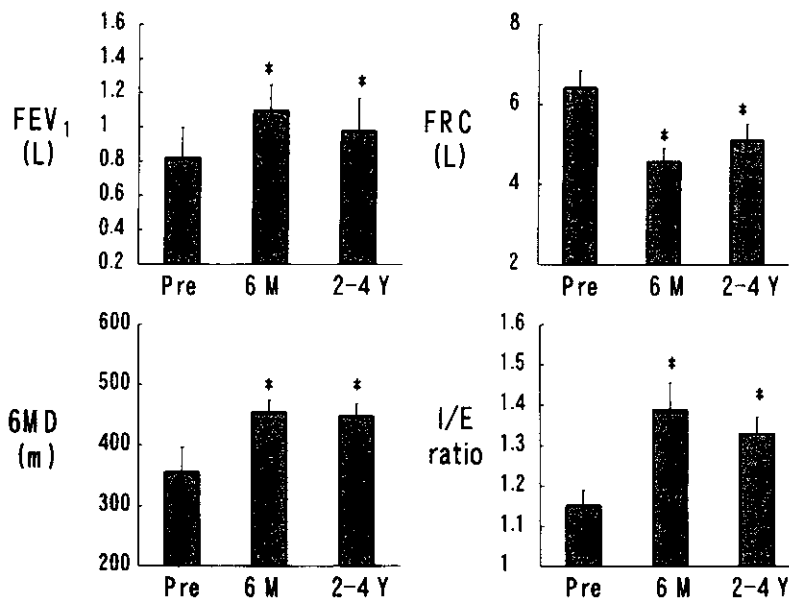


Figure 3. Changes of pulmonary function, 6-minute walk distance (6MD), and I/E ratio represented thoracic movement before and 6 month and 2~4 years after lung volume reduction surgery (LVRS) (n=9). *p<0.05 vs. values before LVRS.2

この胸部運動の改善とFEV₁ (r=0.70), MVV (r=0.70)の増加およびFRC (r=0.64), RV (r=0.63)の減少と有意な正の相関がみられ、Dyspnea scaleの減少との間にも有意な正の相関がみられた (r=0.76)。6MDの増加との間にはr=0.47と相関の傾向がみられた。

Fig. 3に術後2~4年での再評価を行った9名の結果を示す。肺機能、6MD、胸部の可動性は術後6ヶ月に比較し、悪化する傾向がみられたが、依然術前より改善を維持していた。

考察

Dynamic MRIは横隔膜の動きの評価に有用であることは以前より報告されているが、Fast SPGR pulse sequences法を用いることによって、撮像時間の短縮、心臓・呼吸の動きによる不鮮明さは改善され、より明確に横隔膜の動きが捉えられる⁷⁾。今回胸部の可動性の評価を、最も artifact が少なく、横隔膜の可動性が大きい両側鎖骨中線での矢状断画像で行った。術前の検討では肺気腫患者において健常人と比較して前胸壁は前方に膨隆し、横隔膜は低位で平低化を示し、呼吸性の移動は顕著に制限され、I/E ratioは低値を示した。このような状況下では吸気筋としての横隔膜の機能は不全状態に陥っていると考えられる³⁾。LVRS後では横隔膜は上方に弧を描いて移動し、呼吸性移動は改善され、I/E ratioは有意な増加を示した。このI/E ratioの増加とFRCおよびRVの減少と有意な相関があり、肺容量の減少と密接な関係がある。重症肺気腫患者のLVRS術前後における横隔膜機能の電気生理学的検討において、横隔膜機能の改善と共に最大吸気筋力の増加および呼吸パターンの改善が報告されている⁸⁾。今回のdynamic MRIでの成績から、LVRSによる肺過膨張の軽減によって横隔膜の形状が改善され、横隔膜の可動性が増すことによって横隔膜の機能が回復すると考えられる。肺機能では術後肺過膨張の軽減に加えて、気流制限、換気能力、および肺ガス交換障害の改善が認められた。LVRS後の気流制限の改善は気腫性変化の強い部分を切除することで肺の弾性収縮圧が上昇する結果、呼出時の駆動圧の上昇および末梢気道の collapsibility の減少によると考えられている¹⁰⁾¹¹⁾。この気流制限および肺ガス交換障害の改善がLVRS後の運動耐容能の向上および息切れの軽減に寄与していると考えられている。しかしながら、LVRSによる運動能力の改善は運動負荷時1回換気量の増加に基づく最大換気量の増加によるところが大きく、この換気量増加に気流制限の改善に加えて横隔膜機能の改善が重要に関わっていると Bendittらは報告している¹²⁾。今回の成績からも、胸部の可動制限の改善は最大換気量の増加との間に有意な相関を示し、換気能力の向上に寄与していると考えられた。また胸部可動制限の改善は運動能力の改善とは有意ではないが相関傾向を認め、息切れの改善と有意な相関を示した。以上のことからLVRSは気流制限の改善・肺ガス交換障害の改善に加えて、肺容量の減少に基づく胸部運動、特に横隔膜機能の改善が息切れや運動能力の改善に重要に寄与していると考えられた。術後2~4年で再評価した成績において、6ヶ月後の成績と比較し肺機能の改善およ

び胸部可動性の改善は増悪する傾向にあったが、依然手術前より有意な改善を維持しており運動能力、息切れの改善の維持に寄与していると考えられた。

結論

LVRSは呼気気流閉塞、ガス交換障害を改善するのみならず、肺過膨張の軽減に伴い胸部、特に横隔膜の可動制限を改善させる。これら肺・胸部メカニクスの改善が自覚症状・運動耐容能の改善に寄与していると考えられた。

文献

1. Chodosowska, E., & Zielinski, J.: Evaluation of the relations between exercise tolerance, dyspnea and pulmonary function in patients with chronic obstructive lung disease. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 60:54-61, 1992.
2. Matthay, R.A., Arroliga, A.C., Wiedemann, H. P., et al.: Right ventricular function at rest and during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 101:255S-262S, 1992.
3. Loring, S.H., & Mead, J.: Action of the diaphragm on the rib cage inferred from a force-balance analysis. *J. Appl. Physiol. Respirat. Environ. Exercise. Physiol.* 53:756-760, 1982.
4. Younes M.: Load responses, dyspnea and respiratory failure. *Chest* 97:59S-68S, 1990.
5. Tobin MJ.: Respiratory muscles in disease. *Clin. Chest Med.* 9:263-286, 1988.
6. Cooper, J.D., Patterson, G.A., Sundaresan, R. S., et al.: Results of 150 consecutive bilateral lung volume reduction procedures in patients with severe emphysema. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 112:1319-1329, 1996.
7. Gierada, D.S., Curtin, J.J., Erickson, S.J., et al.: Diaphragmatic motion: fast gradient-recalled-echo MR imaging in healthy subjects. *Radiology* 194:879-884, 1995.
8. Benditt, J.O., Wood, D.E., McCool, F.D., et al.: Changes in breathing and ventilatory muscle recruitment patterns induced by lung volume reduction surgery. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 155:279-284, 1997.

9. Tschernko, E.M., Wisser, W., Wanke, T., et al.: Changes in ventilatory mechanics and diaphragmatic function after lung volume reduction surgery in patients with COPD. *Thorax* 52 : 545-550, 1997.
10. Sciruba, F.C., Rogers, R.M., Keenan, R.J., et al.: Improvement in pulmonary function and elastic recoil after lung-reduction surgery for diffuse emphysema. *N. Engl. J. Med.* 334 : 1095-1099, 1996.
11. Gelb, A.F., Zamel, N., McKenna, R.J. Jr, et al.: Mechanism for short term improvement in lung function following emphysema resection. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 154 : 945-951, 1996.
12. Benditt, J.O., Lewis, S., Wood, D.E., et al.: Lung volume reduction surgery improves maximal O₂ consumption, maximal minute ventilation, O₂ pulse, and dead space-to-tidal volume ratio during leg cycle ergometry. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 156 : 561-566, 1997.

慢性呼吸不全における LVRS の役割

岩崎 昭憲 白日 高歩*

はじめに

慢性肺気腫に対する内科的な治療も、ステロイド投与や吸入薬の投与などにより効果的割を果たしている。しかし進行症例は外科的治療法、すなわち若年者であれば移植治療を選択するか Lung Volume Reduction Surgery (LVRS) が行われるかである。肺気腫患者に対しての外科治療が古く試みられて¹⁾、その後再び脚光を得て LVRS が行われて 5 年以上が経過した。最近では手術手技や安全性が確立され短期間での有効性が明らかとなってきた²⁻³⁾。米国ではその効果を客観的にとらえるため多施設での振り分け手術が進行中である⁴⁾。本邦での LVRS も数施設を中心に進行中である。われわれも早期からこれらに取り組み、その成績について報告してきた⁵⁻⁶⁾。今後は肺気腫に対する長期効果がどの程度得られるかが LVRS を評価するにあたり重要な課題となっていくと思われる。今回は肺気腫手術の長期成績や予後を検討し、LVRS の果たす役割について述べる。

表 1

I. 画像所見

胸部 CT、換気・血流シンチグラムで不均等な気腫性変化が認められる。

II. 機能的所見

- 1) 1 秒率 55 % 以下で気管支拡張剤吸入により有意の改善を認めない。
- 2) 全排気量 120 %、残気率 50 % 以上
- 3) 静肺コンプライアンス 0.3L/cmH²O 以上
- 4) % DLCO60 % 以下、DLCO/VA3.0 (ml/min/mmHg/l) 以下

III. 症状

内科的治療によっても Fletcher-Hugh-Jones III 度以上の労作的呼吸困難を認める

IV. 以上の 3 項目を参考にし、手術の危険性を理解した上で患者本人が手術を強く希望する場合。

対象と方法

手術適応基準をみたした患者で LVRS 手術を行い経過観察可能な 62 例を対象とした。手術適応基準は変更なく表 1 に示したとおりである。手術法は片側か両側胸腔鏡下手術または骨正中切開法例で行った。内訳は片側 29 例、両側 33 例であった。年齢は平均 68 才で片側 65.9、両側 66.6 才であった。

一秒量の平均はそれぞれ 0.78L、0.74L である。主な患者内訳を表 2 に示した。術後呼吸機能を 3 ヶ月、6 ヶ月、12 ヶ月、24 ヶ月、36 ヶ月におこなった。術後の改善の度合いを早期の一秒量の差で高改善、低改善 2 つのグループに分けて検討した。

表 2

Patient Profile at Surgery	Unilateral case	Bilateral case
No. of patients	29	33
Mean age	69.5 ± 6.7	66.6 ± 7.2
Frinkmann index	1138.2 ± 724.6	1377.9 ± 813.8
Fletcher Hough Jones	3.7 ± 0.7	3.8 ± 0.6
VC (L)	2.75 ± 0.68	2.82 ± 0.66
FEV _{1.0} (L)	0.78 ± 0.41	0.74 ± 0.31
FEV _{1.0} % (%)	30.6 ± 9.5	31.5 ± 7.3
TLC (L)	6.65 ± 1.15	6.86 ± 1.08
RV (L)	3.71 ± 1.03	3.93 ± 1.27
PaO ₂ (torr)	68.9 ± 9.9	69.2 ± 11.8
PaO ₂ (torr)	44.7 ± 7.3	43.5 ± 8.6

結果

手術術式による術後肺機能の経過に差はなかった。すなわち胸腔鏡でも胸骨縦切開法でも変わりはない。しかしながら両側同時手術例では片側手術例にくらべ効果が長期に持続し、術前値と比べ良好な改善値を維持していた (表 3)。

術後経過を見ると 3-6 ヶ月をピークに呼吸機能の改善が

表3 LVRS術後経時的呼吸機能の変化

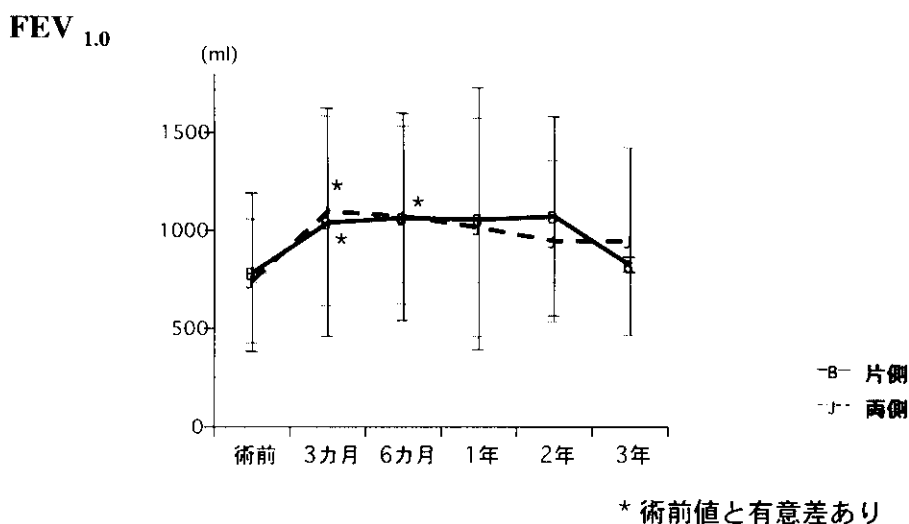


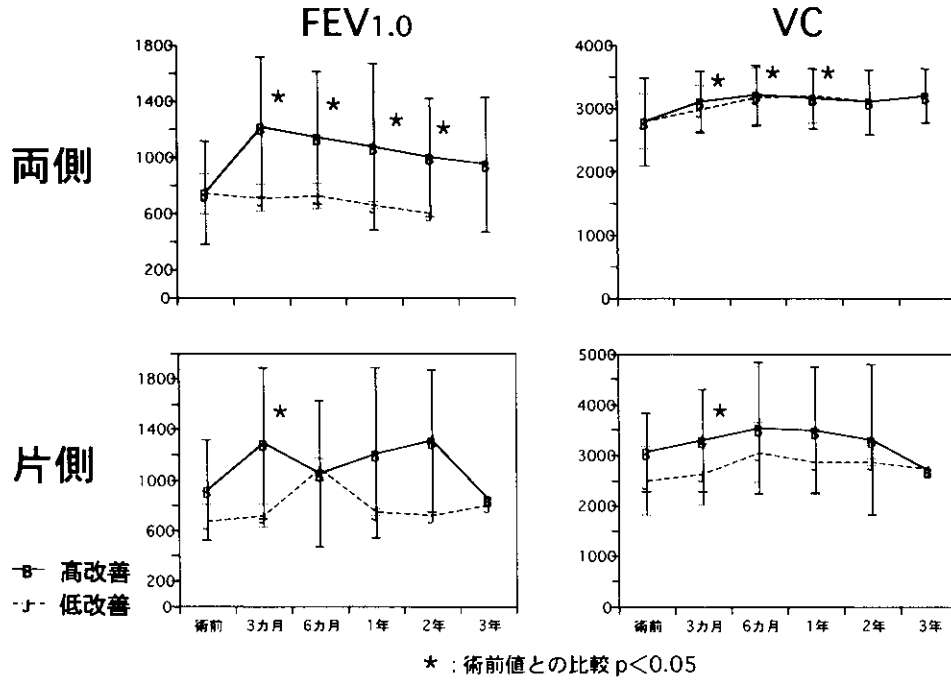
表4 対象の呼吸機能

外科的治療	高改善群	低改善群
年齢 (才)	68.1 ± 7.5	68.0 ± 7.1
VC (ml)	2910 ± 740	2800 ± 830
FEV _{1.0} (ml) Before	830 ± 400	750 ± 300
after	1280 ± 540	790 ± 340
TLC (ml)	6760 ± 1050	6740 ± 1380
RV (ml)	3700 ± 1180	3830 ± 1020
RV/TLC % (%)	54 ± 10	57 ± 8
% DLCO (%)	59 ± 29	71 ± 40
DLCO/VA (ml/min/mmHg/l)	2.13 ± 1.45	2.00 ± 0.81
PaO ₂ (mmHg)	67.8 ± 12.0	71.6 ± 6.8
PaCO ₂ (mmHg)	43.1 ± 8.3	44.9 ± 6.5

認められる。この時期の呼吸機能のうち特に一秒量の差(術後一秒量-術前一秒量)に注目してみると、片側、両側手術でも200mlを境にしてほぼ2つのグループに分けることができた。すなわち200mlより以下を低改善群、200ml以上を高改善群として肺機能の経過について解析をおこなった。それぞれの群の呼吸機能値を表4にしめた。すなわち高改善を示した症例の年齢は平均68.1才、低改善は68才と差はなく肺活量(VC)もそれぞれ2910ml、2800mlで、また一秒量(率)もそれぞれ830ml、750mlと術前値での差は認められなかった。その他全肺気量(TLC)、残気量(RV)、残気率(RV/TLC)、動脈血ガス所見でも差はなかった。高度改善群は一秒量の推移は3ヶ月を最高値に達した後緩徐に低下していくが術後3年

でも依然有意(p<0.05)に高機能を維持している。しかし低改善しか示さなかった症例は長期機能維持は困難であった。特に両側手術で肺機能の維持が良好であった。片側での高度改善群は肺機能は2年までは維持しているものの3年では術前値や低改善群の値に近くなる。両側手術群では、肺活量は両群間に差はなく一秒量が徐々に術後ピーク値から漸減していくのに比べ経年的に増加していく傾向にあり一秒量との推移とは異なった傾向がみられた。しかし片側手術例では高改善群に肺活量の改善は認められたものの2年ほどで術前値に近似した。また3年で高、低改善群との差がなくなった(表5)。外科手術症例での術後生存に関しては1年で95.5%、3年で89.2%と良好であった。

表5



* : 術前値との比較 p<0.05

考案、結論

手術の経過をまず両側手術と片側手術例にわけ解析してみると一秒量では、3-6ヶ月でいずれも最高値を示し徐々に低下に転じる。その後の低下の速度は両側例では片側に比べ経時的低下率が少なく、したがって長期機能維持が可能と思われた。一方片側は一時的に機能改善が得られるものの非手術側の対側肺の気腫化が進むために両側に比べ機能低下が早いと推測された。手術した症例を術後早期の改善値に注目し200mlで分けた場合、両側例では高改善を示したものは長期にわたり機能維持が良好である。注目すべき点は術後両側手術例ではVCが一秒量の推移にかかわらず、すべて上昇した値が高く維持され続けていることである。これらも患者のADLを良好に保てる役割を担っているものとおもわれる。術後経過観察中に臨床上一秒量の推移と自覚症状が一致せず、機能低下にもかかわらずADLが保たれているのを経験することが多いがVCも重要な因子として考慮される項目であると考えられる。一方片側の場合高改善群が2年までは良好な一秒量、VCを保てるがその後低下し3年で術前値にもどることはやはり非手術側の肺気腫化によるところが大きく関与するものとおもわれる。

一般的な重症肺気腫の生命予後についての本邦での明確な記載はすくないが、男性の場合1年で90%、2年で66.7%との報告もある¹⁰⁾。これを参考にすると現在得ら

れているLVRS術後の予後はけっして悪くなく、むしろ良好と考えて良い様に解釈もできる。これは治療を受け改善した呼吸機能や好栄養状態により、低肺機能状態における合併症を免れることに起因するのかもしれない。今後注目される課題と考えられる。

参考文献

- 1) Brantigan OC, Mueller E.: Surgical treatment of pulmonary emphysema. Am Surg 1957; 23: 789-804.
- 2) Wakabayashi A, Brenner M, Kayaleh RA, et al.: Thoracoscopic carbon dioxide laser treatment of bullous emphysema. Lancet 1991; 337: 881-883.
- 3) Cooper JD, Trulock EP, Triantafillou AN, et al.: Bilateral pneumonectomy (volume reduction) for chronic obstructive pulmonary disease. J Thorac Cardiovasc Surg 1995; 109: 106-116.
- 4) Wisser W, Tschernko E, Senbacklavaci O, et al.: Functional improvement after volume reduction: sternotomy versus videoendoscopic approach. Ann Thorac Surg 1997; 63: 822-828.